FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 738

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

MOHADJERI Hassan

né le 28-1-1929

à

Birdjand (IRAN)

Présentée et soutenue le ..... *19* .....

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TESTICULE FÉMINISANT

(A propos d'une observation, Étude Clinique, Etio-Pathagénique, Problèmes Thérapeutiques)

Président : M. FUNCK-BRENTANO

Professeur de Clinique Gynécologique

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Université)

PAR

MOHADJERI Hassan

né le 28-1-1929

à

Birdjand (IRAN)

Présentée et soutenue le ..... *19*....

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TESTICULE FÉMINISANT

(A propos d'une observation, Étude Clinique, Etio-Pathagénique, Problèmes Thérapeutiques)

Président : M. FUNCK-BRENTANO

Professeur de Clinique Gynécologique

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Professeurs honoraires :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.); Bénard (H), Bulliard (H), Cadenat (F), Chabrol (C), Debré (R), Fey (B), Gastinel(P), Halphen (E), Hazard (R), Heuyer (g), Lantuejoul (P), Laroche (G), Lévy-Solal (E), Lian (C), Mathieu (P), Mocquot (P), Mondor(H), Monod (R), Moreau (R), Moulonguet (P), Olivier (E), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J), Richet (C), Sénèque (J), Strohi (A), Tanon (L).

DOYEN..... . Léon BINET.
membre de l'institut

Ier ASSESSEUR .. ..Jean VERNE
2e ASSESSEUR .....Gaston CORDIER

I._ PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a Professeurs titulaires :

Anatomie ..... DELMAS (A)
Anatomie pathologique . ... DELARUE (J)
Anesthésiologie ..... BAUMANN (J)
JAYLE (M.F)
Biochimie médicale . .....SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique at aux sports ..CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale .....FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale .....BERNARD (J)
Embryologie ..... GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière. N.....
Hygiène et médecine préventive .....JOANNON (P)
Histologie .....VERNE (J)
Médecine du travail .....DESOILLE (H)
Médecine légale .. ..PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie).....FASQUELLE (R)
Parasitologie .....GALLARD (H)
Pathçlogie chirurgicale .....HUGUIER (H)
Pathologie exotique ..... LAVIER (G)
Pathologie expérimentaleet comparée. .....MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale .....MILLIEZ (P)
Pathologie respiratoire.....TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutiques générales.....BOUDIN (G)
Pharmacologie .....CHEYMOL (J)

Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS à TITRE personnel :

Biochimie médicale;	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

20 CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES.

a) Professeurs titulaires :

		MM
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
	Reaujon	LORTAT-JACOB
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
Cliniques chirurgicales	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin		MERLE d'aubigné (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'allaines F.de.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (LAennec)		MATHEY (J)
Clinique endocrinologie (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	Claude Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	(Saint-Anna)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpètrière)		CASTAIGNE (P)
Cliniques Médicales	Boucicaut	LENEGRE (P)
	Broussais	SOULIE (P)
	Cochin	JUSTIN-BESANC
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisiere	SEZE (S. de)
	Pitie	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R

Clinique médicale d'ydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)...DEBRAY C .
Clinique médicale propédeutique (Broussais) . .....GENNES L.
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maldies de la nutrition
(Hôtel-Dieu). .....DEROT M.
Clinique neuro-chirurgie (Pitiè) .....DAVID M.
Clinique neurologique (Salpétrière).....GARCIN R.
Baudeloque .....LACOMME M.
Cliniques obstétricales..
foch(Suresnes).....MERGER R.
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) . .....VARANGOT J.
Clinique ophtalmologique (Lariboisière) .....RENARD G.
Clinique oto-rhino- laryngologique (Lariboisière.....AUBRY M.
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) .....MARIE J.
Clinique depédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)....LELONG M.
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) . .....BERNARD E.
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpétrière) .....MICHAUX L.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .....COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié) .....DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard) . .....ROUX M.
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) . .....LEMAIRE A.
Cliniquetoxicologique .....GAULTIER M/
Clinique traumatologique .....PADOVANI P.
Clinique urologique (Necker) .....COUVELAIRE
Séméiologie médicale ..... DOMART A.
Séméiologie et clinique chirurgicales .....POILLEUX F.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... TURPIN R/

B) Professeurs à titre personnel :

BOUR H.
LHERMITTE F.
Médecine ..... PEQUIGNOT H.

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

ANATOMIE	CABROL (C.)
	GOUINAUD (C.)
	GILLOT (C.)
	OLIVIER (G.)
	Gauthier-Villars(MelleP.) par s.CH.
Anatomie Pathologique	ABELANET (R.)
	CHOMETTE (G)
	Gouyou (ch), m.conf.
	NEZELOFF (ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.)
	VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (p.)
	CHRISTOL (D.)
	LE MINOIR (L.)
	TOURNIER (P)
	Baulieu Et. M;conf.
Biochimie médicale	BOURILLON (R/)
	CARTIER (P/)
	DREYFUS (J.Cl.)
	GONNARD (P.)
	KRUH (J.)
	JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'éducation physique et au sports.....	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.)
	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
	SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.)
	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.)
	Bilski-Pasquier (G.)
	DAUSSET (J.)
	DUHAMEL (G.)
	Coujard (R.) pr.s. ch.
Histologie	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANCON (P.)
	CORNET (A.)

Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch. BLANCHER (G.) Corre-hurst (MmeL.) Sapin-Jaloustre (H.)
Maladie infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.) Derobert (L/)pr.s.ch.
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.0
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)
Neuro chirurgie	PERTUISET (B.) GRANJON (A.)
Obstétrique	hervet (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET(R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) Thoyer-P[illegible]t (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P/) DUBOIS (A.) SARAUX (H.) JUDET (R.)
Orthopédie	MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVANT (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELAIN (C.L.) DUBOST (CL.) DUBOST (CH.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (clde) Gaudart-d'Allaines.

Pathologie chirurgicale	GERMAIN (A.) LATASQUE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	Aussannaire (M.) Bouvier(J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURCY (C.) ETIENNE (J.P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (C L.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMME (R.)

Pédiatrie-Puériculture.....	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.)
Physiologie.....	GIRARD m.conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) Gougerot (L.), m. conf.pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J;Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
PSYCHIATRIE	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) Chaput (Mme.A.) M;c.agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) CUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) Ameline (A.) pr. s. ch; VERNE (J.M.)
Clinique Médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique Obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique.....	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. CH.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES de COURS D'HYGIENES SCOLAIRES ET UNIVERSITAIRES

BOLTANSKI (E.) - LAUNAY (C.) -

Secrétaire générale de la faculté ..... M. LENA (J).
Secrétaire principal .....Melle. CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en chef de la Bibliothéque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur ..... Melle. DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J.); FORGET (F.)
Melles LAURENT (H.); LE NOIR (G.)
QUIEVREUX (E.)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FUNCK BRENTANO

Professeur de la Chaire de Chirurgie Gynécologique
Hopital Broca
Chrurgien des Hopitaux
Membre de l'Académie de Chirurgie
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En lássurant de ma profonde reconnaissance.

A mon père,

En témoignage de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'il a consentis dans les diverses étapes de ma vie.

In Mémoriam

A ma mère,

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES COURTOIS

Gynècologue-Accoucheur en Chef du
Centre Hospitalier de Saint-Germain-en-Laye.
Secretaire Général du Syndicat National des Gynècologues
Obstétriciens Français.
Secrétaire Général du Groupement des Syndicats Nationaux
de Médecins Spécialisés.
Secrétaire Général de l'Union Professionnelle Internationale
des Gynècologues et Obstétriciens.
Chevalier de la Légion d'Honneur.
Officier de la Santé Publique.

En témoignage de notre gratitude pour son précieux enseignement et pour l'aide qu'il a bien voulu nous apporter aussi bien dans nos études que dans la réalisation de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur Jean FRADIN,

Assistant du Service de Gynécologie-Obstétrique du Centre Hospitalier de Saint-Germain-en-Laye,

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et qui nous a aidé dans sa réalisation;

Sa solicitude envers nous ne s'est jamais démenti;

Qu'il veuille bien accepter ici le témoignage de notre reconnaissance ainsi que l'assurance de notre fidèle attachement.

A ma femme,

Pour la joie et le bonheur qu'elle m'a apportés.

A mes frères, à ma soeur,

Pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée durant toutes mes études.

A mes beaux-Parents,

En témoignage de mon affection.

A mes amis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE ISIDOR

Chef de Laboratoire d'Anatomie Pathologie
du Centre Hospitalier de Saint-Germain-en-Laye

En temoignage de reconnaissance

INTRODUCTION

-:-:-

Le syndrome dit de "TESTICULE FEMINISANT" réalise une forme très particulièrement de peudo-hermaphrodisme mâle ou gynandroîde.

Il est typiquement caractérisé par:

- Une morpholigie parfaitement peminine coexistant avec:
- des gonade s testiculaires ,soit intra-abdominales soit en position ectopique
- un sexe chromatinien mâle

Cette malformation est connue depuis longtemps:

STEGLEHNER en publié la premiére observation en I8I7

SCHILLER I9I0

GOLDBERG ,MAXWELL..... .....I948

WACHSTEIN, SCORZA I95I

y ont consacré d'importantes études.

Depuis une dizaine d'annéés, les observations se sont multipliées et l'on peut presque considere que les cas publiés de testicules feminisants; depassent en nombre ceux des autre variétés de pseudo -hermaphrodisme.

NETTER (49) évalue ce type de malformation entre I5 et et 20 % des etats intersexués

Nous insisterons particuliérement sur les travaux:

-MORRIS qui, en I953 , fit une étude synthétique de 8I cas relevés dans la littérature de I8I7 à I950(4I)

-et surtout en Frace de NETTER et collaborateurs, dont les differentes observations et les travaux de synthèse ont largement contribué à la diffusion et à la connaissance de ce syndrome.(40 observations relevées dans la littérature entre I950 et I957 , et 8 observations personnelles (43,44,46,45, 47,48,49)

Notre bibliographie tente de rassembler les études et les observation s les plus récentes concernant cette malformation . toutefois malgrè. l'importance de ces travaux , malgré les progrès qu'apporte actuellement le développement des méthodes d'etude hormonologicues , embryologiques et génétiques , bien des points restent obscurs en ce qui concerne l'étiopatholigie de ce syndrome.

Nous eu l'occasion d'observer un des typiques cas de syndrome de testicule feminisant dans le service de Gynécologie de l'hôpital de Sait-Germain-en-Laye(le seul cas observé au cours des dix dérnieres années dans ce service).

Alpropos de cette observation nous essairons de faire une etude portant particuliérement sur:

-les problèmes diagnostiques

- les problèmes étiopathogèniques

-les problèmes d'indications thérapeutiques

Ceux-ci du point de vue pratique nous semblent présenter une importance capitale :

- tant en ce qui concerne l'attitude psychologique à observer qu'en ce qui concerne le traitement des anomalies organiques de la malformation :
  - attitude devant les gonades ectopiques
  - attitude devant une malformation vaginale assez fréquement associée.

-:-:-

PREMIERE PARTIE

-:-:-

OBSERVATION

Mme D.F.. âgée de 24 ans, d'origine tunisienne, vient consulter dans le service de gynécologie de l'hôpital de Saint-Germain en Laye pour aménorrhée primaire rebelle à tout traitement.

I - ANTECEDENTS PERSONNELS

La naissance et la première enfance se sont déroulées normalement.

La seconde enfance est troublée par un état hypotrophique dont il est difficile de faire préciser les caractères, mais qui devaient être suffisamment marqués pour que l'entourage ait craint que cet enfant "reste naine".

C'est à cette période que la famille constate l'existence d'une tuméfaction inguinale droite qui toutefois n'est l'objet d'aucune investigation et d'aucun traitement.

A l'âge de I3 ans, sont apparus les premiers signes de la puberté : très lèger duvet pubo-axillaire et développement mammaire. En même temps survient d'une manière assez soudaine un développement statural qui rapidement aboutit à une morphologie normale pour l'âge. Le seul élément anormal est la non apparition des règles dans les années qui suivent, ce qui ne semble pas avoir particulièrement attiré l'attention de la famille (peut-être en raison des conditions singulières de vie dans le bled).

Ce n'est que plus tard ; vers l'age de I8-I9 ans , que des thérapeutiques les plus diverses sont tentées, d'ailleurs sans bilan précis, pour provoquer l'apparition des régles.Toutes ces tentatives échouent.

A l'âge de20 ans en I957 la malade se marie. Elle nous précise que sa vie sexuelle est possible : existence d'une libido, rapport sexuels possible mais cette vie sexuelle est incomplète, car il n'existe pas d'orgasme et les rapports sexuels sont difficiles et douloureux du fait, dit-elle, d'insuffisancede profon - deur de cavité vaginale.

Ainsi ,l'étude des antécedants personnels de cette malade nous puvons dégager les notions suivantes:

-hypotrophie lors de la deuxième enfance.

-notion d'une tuméfaction inguinale droite.

-apparition des signes pubertaires secondaires et d'un dévl-oppement statural normal à l'âge de I3 ans.

-anomalie toutefois dans l'installation de cette puberté, du fait de cette pilosité pubo-axillaire pratiquement inexistante et d'une aménorrhée primaire rebelle à tout traitement.

Le mariage nous confirme le developpement d'une tendance féminine, objectivée d'autre part par l'existence d'une libido, mais il nous apporte aussi la notion d'anomalie sexulle:

-absence d'orgasme

-impression d'anomalie de la profondeur vaginale

2- DECOUVERTE DE LA MALFORMATION

La malformation que presente cette malade est découverte en deux temps:

premièrement en 1958 à l'âge de 21 ans lamalade (alors mariée)est inquiétée par la tuméfaction inguinale droite (dont nous avons déjà signalé la notion depuis la première enfance). Une décision operatoire est accéptée. La malade est hospitalisée àSIDI ABDALLAH à BIZERTE où elle est opperée par le Dr GANDIN qui a eu l'obligence de nous fournir un compte rendu très précis.

Il pratique l'ablation d'une glande qui constituait la tuméfaction de cette region inguinale.

L'examen anatomo-pathologique de la piéce operatoire a été pratiquée par le Dr DURAND de l'hopital SIDI ABDALLAH : Il s' agit d'une glande à structure testiculaire partiellement occupée par un nodule adénomateux, com e on en obseve dans les testicule ectopique.

a) Ce nodule se présente sous la forme d'une petite masse [illegible] sphérique tranchant nettement sur le parenchyme environnant dont elle est séparée par une densification du tissu conjonctif interstitiel. Ce nodule est formé par un amas de cordons cylindrique pleins, tassés les uns contres les autres et occupés par des cellules à cytoplasme indivis et ànoyaux oblongs perpendiculaires à l'axe du tube. Entre les basales de ces cordons etroitement pelotonnés on observe quelques cellules à caractère Leydigien.

b)En dehors de ce nodule adénomateux,les tubes séminipares sont

plus larges et dispersés en petits groupes dans un tissu fibreux plus ou moins dense à caractère scléreux.

L'épithélium de ces tubes est formé de deux types d'éléments :

- petites cellules à cytoplasme indivis représentant le syncytim de SERTOLI
- grosses cellules à noyaux clairs représentant la lignée germinale, mais sans que l'on puisse retrouver aucune évolution spermatogénétique.

Entre les tubes il existe de nombreux amas plus ou moins important de cellules de type interstitiel dont le cytoplasme est souvent bourré de grains chromolipoïdes.

Bref l'aspect histologique général est celui d'un testicule ectopique avec sclérose importante et adénome testiculaire.

Cette intervention et cet examen anatomo-pathologique de la pièce confirment l'impression clinique qu'avait le Dr. GANDIN de la possibilité d'un pseudo- hermaphrodisme mâle.

Les renseignements que nous a fournis celui-ci en complément nous précisent :

- l'absence d'une ectopie contro-latérale
- l'existence d'un vagin court pour lequel une plastie est proposée, mais refusée.

Les conditions hospitalières n'ont pas permis, à cette époque, de pousser plus loin les investigations.

Deuxièmement : en février 1961 la malade heureusement ignorante de sa malformation vient consulter dans le service de gynécologie de Saint-Germain en Laye. Un bilan complet va pouvoir être pratiqué :

I - Les signes qui motivent cette consultation sont :

- l'aménorrhée primaire, sans molimen, mais accompagnée de quelques bouffées de chaleur plus marquées depuis la première intervention.
- la dyspareunie avec la même impression d'insuffisance de profondeur de la cavité vaginale.

II - L'examen clinique

a/ Morphologie

Il s'agit d'une belle jeune femme de 24 ans : taille 1,65m.

La morphologie générale est parfaitement féminine tant en ce qui concerne le visage, les cheveux, la peau, et la voix.

Les seins sont normalement développés; tout au plus note-t-on un défaut de pigmentation de l'aréole.

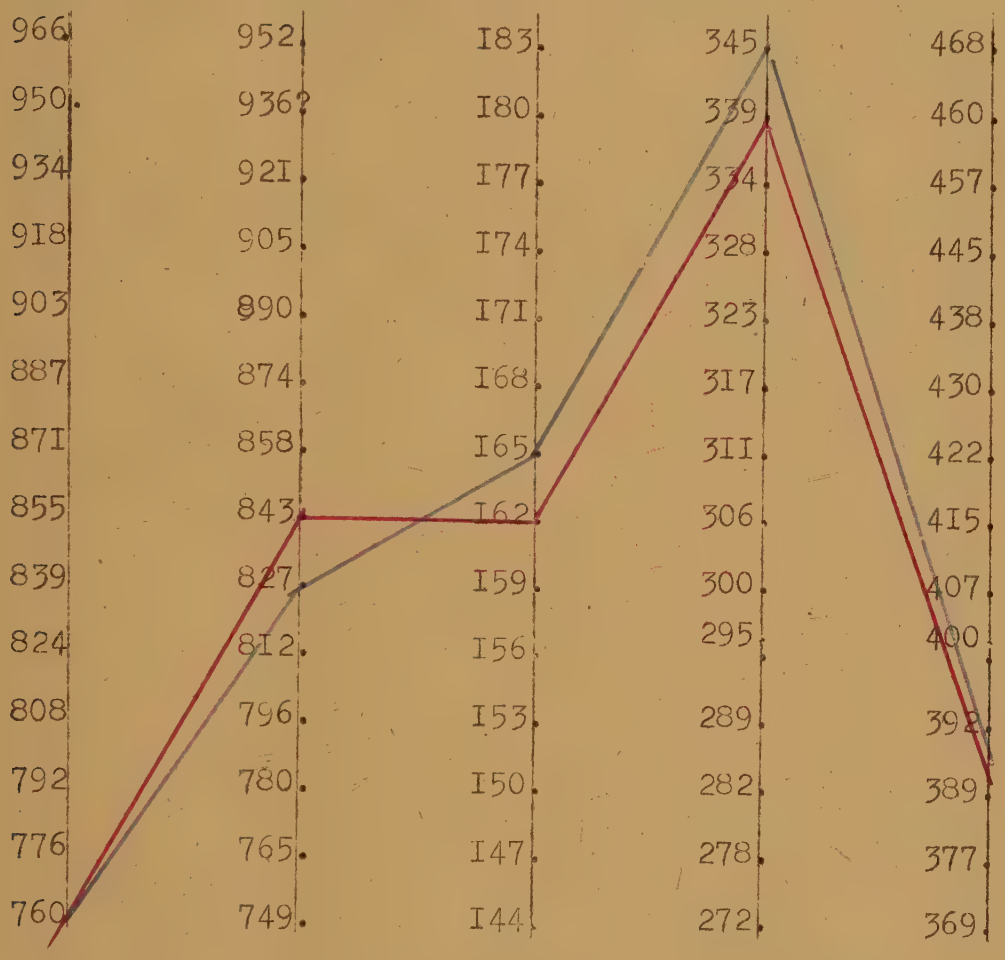
Une anomalie importante est révélée à l'examen :

- l'absence presque totale de pilosité pubo-axillaire :
  - très léger duvet axillaire
  - très fin duvet au niveau de la région pubienne
  - pilosité plus développée au niveau des grandes lèvres.

Un morphogramme a été établi suivant la technique de DECOURT. Il se révèle superposable au morphogramme féminin normal (tableau)

MORPHOGRAMME

(Technique de DECOURT)



Taille;;.....I65cm

Perimetre thoracique 760cm

[illegible]trochanter.....830cm

Bi-trochanter.....345cm

Bi-humeral 390cm

b) Examen gynécologique.

On note la cicatrice inguinale droite au niveau de laquelle aucune anomalie n'est retrouvée.

L'exploration de la région inguinale gauche permet de ne retrouver aucune anomalie.

I - Les organes génitaux externes sont sensiblement normaux :

- grandes lèvres légèrement atrophiques revêtues d'une pilosité insuffisante, ce que nous avons déjà signalé
- petites lèvres d'aspect atrophique aussi
- la configuration générale de la vulve est normale
- clitoris normal
- urètre en position normale
- périnée de conformation normale.

2 - Organes génitaux internes

- le vagin est nettement plus court que la normale : 8cm entre cul-de-sac postérieur et arc pubien.

Par contre il est assez ample, sa muqueuse est nettement plus pâle que la normale.

- Le toucher vaginal, l'exploration au spéculum ne permettent pas de retrouver trace d'un col utérin. Le vagin se termine en cul-de-sac
- De même l'exploration gynécologique du petit bassin par toucher vaginal, toucher rectal combiné à la palpation abdominale ne permet de sentir, ni utérus, ni annexes.

Toutefois on croit percevoir contre la paroi pelvienne gauche en position ovarienne une petite masse dont il est difficile de préciser les caractères.

3 - Coelioscopie (Dr. FRADIN)

Pratiquée le 8.3.61 sous anesthésie générale au penthotal montrait :

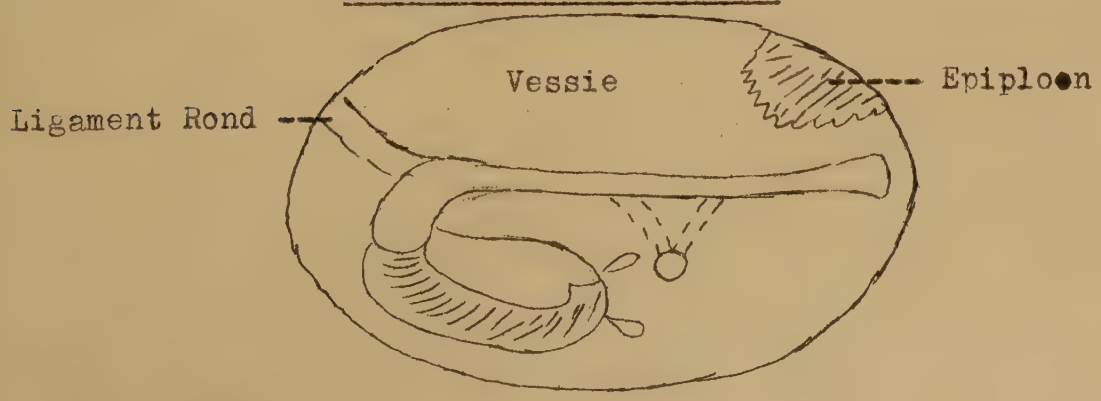
- l'existence d'un repli péritonéal transversal, s'étendant d'un bord à l'autre de la cavité pelvienne
- on croit percevoir au milieu de cette lame péritonéale un petit noyau mais mal délimité
- du côté droit l'extrémité de cette lame péritonéale est recouverte de quelques adhérences épiploïques (séquelles vraisemblables de l'intervention précédente).

du côté gauche on perçoit une glande allongée, de la grosseur d'une noix, située contre la paroi pelvienne.

Son aspect extérieur est assez évocateur d'un testicule.

- En aucun point il n'est possible de percevoir de vestiges tubaires

SCHEMA DE COELIOSCOPIES



L'association de ces différentes anomalies et l'anamnèse nous ont conduit à faire le diagnostic de syndrome de TESTICULE FEMINISANT.

Nous avons poursuivi le bilan par :

- l'étude de sexe génétique
- l'étude hormonale
- l'étude des facteurs héréditaires.

A/ ETUDE DU SEXE GENETIQUE.

sexe chromatinien sur biopsie de peau (Dr. ISIDOR N°I5252)

"l'étude cytologique de prélèvement biopsique montre moins de I5% de chromatine de BARR. Sexe génétique mâle".

- Nous aurions voulu faire pratiquer un caryotype par les services spécialisés, mais la surcharge de ceux-ci n'a malheureusement pas permis cette exploration.

B/ EXPLORATION HORMONALE

- Cytologie vaginale (Dr. ISIDOR N°I5275)

Cellules eosinophiles	55%
Cellules basophiles superficielles	3%
Cellules basophiles externes	I5%
Index cariopycnotique	I5%

En conclusion : incitation oestrogénique relativement élevée.

Dosage hormonal (Laboratoire du Pr. JAYLE)

Volume urinaire	I360 cc/24h.
Créatinine	I/2g /24h.

P.G. ..... 0,2 mg /24h.

Folliculine ..... 20 g /24h.

I7 cétostéroïdes ..... I6/5 mg/24h.
I7 hydroxycorticoïdes ..... 5mg/24h.
Dehydro-épiandrostérone ..... 3/7 mg /24h.

F.S.H. positif à ..... 30 US/24h.
négatif à ..... 60 US/24h.

En conclusion :

- Valeur un peu augmentée des F.S.H. et D.H.A. et des I7 cétostéroïdes.
- Valeur normale de I7 OH corticoïdes et de la folliculine.

Epreuve dynamique par gonadotrophine chrionique.

(faite par le laboratoire hormonologique du Pr. JAYLE, en phase hypothermique)

Volume urinaire ..... 470 cc/24h.

Créatinine ..... 0,98g/24h.

Oestriol ..... 237mg/24h.
Oestrone oestradiol ..... II7g/24h.

Pregnandiol ..... 0,6g/24h.
Pregnantriol ..... Trace
I7 hydroxycorticoïdes ..... 7,5mg/24h.
I7 cétostéroïdes ..... 6,5mg/24h.

En conclusion du Pr. JAYLE.

"On est en présence d'une réponse tout à fait extraordinaire et il m'est très difficile de transmettre une réponse définitive.

En effet on trouve une augmentation énorme d'oestrogènes, comme cette augmentation porte sur la fraction oestrone plus oestradiol et sur la fraction oestriol après chromatographie, il est peu probable qu'elle soit dûe à une ckromogène interféent. Dans ce cas en efeet , une seule de deux fractins est contaminée. LL n'ya aucune réponse lutéale et le taux de I7 cétostéroides est plus faible qu'avant l'épreuve .Ce sont des cas où il faidrait refaire l'épreuve en evitant l'absorption de tout médicament pour conclure . En effet , j'ai encore jamais rencontré d'augmentation aussi forte des oestrogènes."

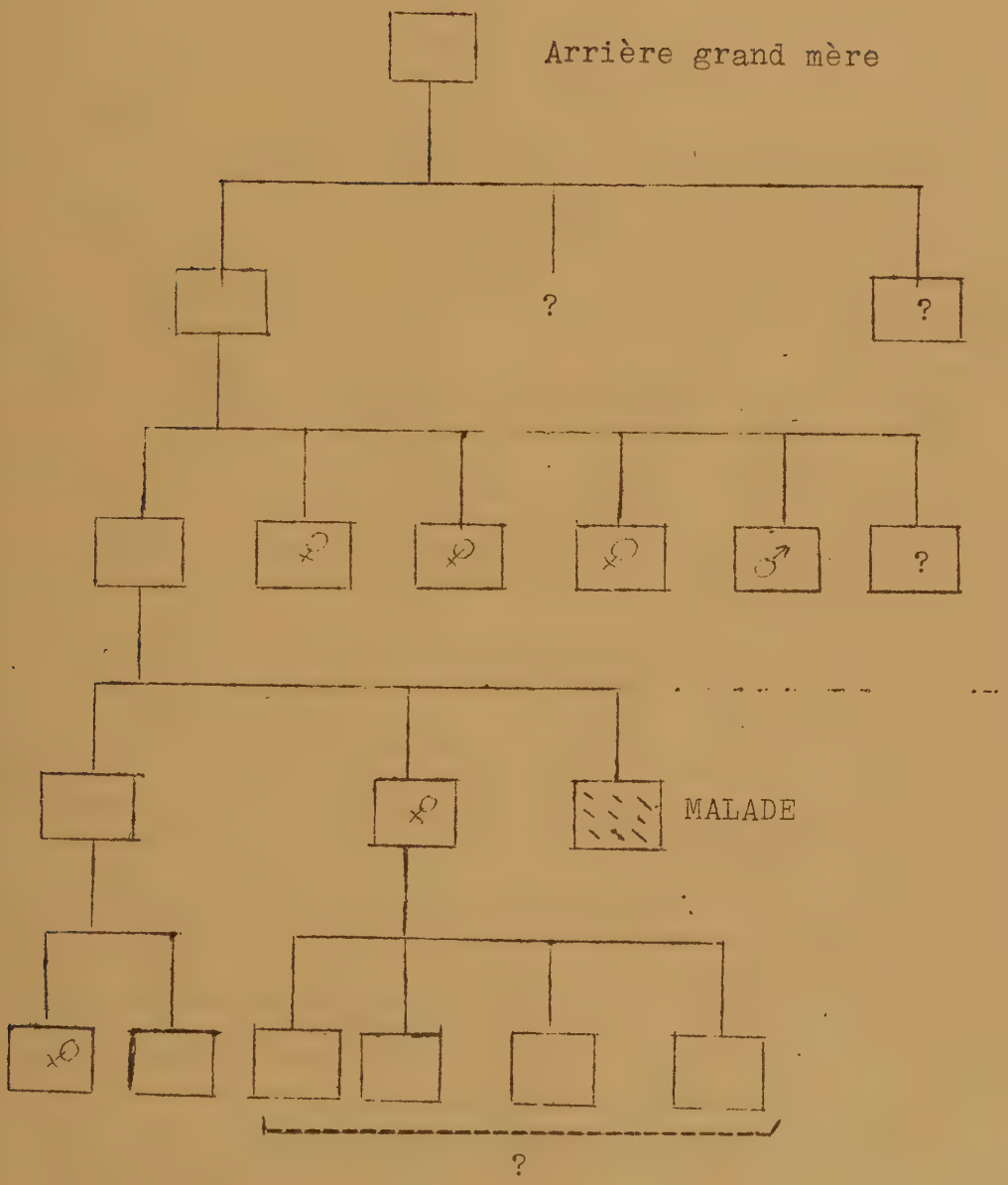
Les différents autres examens de laboratoire pratiqués ont montré :

- du point de vue rénal
  - une urée sangaine normale.
  - U.I.V. normale.
- du point de vue metabolisme et endocrinologie
  - glycémie 0,78 /L
  - F.O et champs visible normaux
  - selle turcique normale à la radigraphie

C/ETUDE DES FACTEURS HEREDITAIRES

L'interrogatoire des antécédants héréditaires et coolatéraux de la malade nous ont permis de mettre en evidence d'autre cas familiaux pouvant être assimilés à cette malformation.

Nous les schématisons dans le tableau suivant :



Nous aurions souhaité pouvoir examiner la descendance de la soeur de la malade mais cette exploration fut impossible.

INTERVENTION le I7 avril I96I (Dr. FRADIN)

- Incision transversale sous-pubienne
- Exploration de la cavité pelvienne :

- il existe une cloison péritonéale transversale haute de 3cm environ s'étendant d'une paroi pelvienne latérale à l'autre délimitant un cul-de-sac- vésical postérieur et un cul-de-sac Douglas assez profond ne présentant pas de ligament utéro-sacré.

- du côté droit, la cloison transversale se termine par un nodule gros comme un noyau de cerise, dur, recouvert par une adhérence épiploïque, sur la surface pastérieure.

- du côté gauche, on découvre la gonade. Elle est du volume d'une grosse noix, d'aspect lisse, très évocateur d'un testicule. Cette gonade est recouverte par un repli péritonéal terminé par une hydatide. La vascularisation de cette gonade est très développée

On pratique facilement l'éxérèse de cette gonade. Péritonisation facile.

EXAMEN ANATOMO PATHOLOGIQUE DE LA GONADE PELVIENNE

(Dr. ISIDOR N°I5.380)

-:-

De nombreux prélèvements sont effectués sur la gonade dont les caractères macroscopiques évoquent d'emblée ceux d'un testicule dont la parenchyme est développé par une albuginée lisse et régulière. A cette albuginée adhère, en un pôle de l'organite, un tractus d'aspect fibreux qui fera, lui aussi, l'objet d'une étude histologique. On pratique des coupes totales, orientées dans le grand axe de la glande, en vue d'une étude topographique et des coupes fragmentaires, par congélation ou après inclusion à la paraffine.

L'étude d'ensemble de la glande montre une structure purement testiculaire, avec sa juxtaposition de tubes séminipares tout à fait caractéristique. Il faut noter, néanmoins un certains degré d'une lobulation irrégulière et de certaines variantes dans l'agencement des tubes qui pourrait en imposer pour une production adénomateuse, au moins pour certains lobules. Il n'en est cependant rien et une étude plus détaillée, à de forts grossissements, montre une juxtaposition de tubes dont la vitrée, uniquement représentée par une mince membrane de réticuline supporte une rangée de cellules de Sertoli bien individualisées. C'est en vain que l'on chercherait des représentants d'éléments de la lignée séminale. Il n'en existe nulle part et les cellules de Sertoli, parfois hypertrophiées, tem-

sage entre cellules d'apparence fibrocytaire et cellules de Leydig. Celles-ci ont une structure vraiment normale, avec leur forme polyédrique, leur cytoplasme assez réduit, très fortement oxyphile, finement granuleux. Ce caractère granuleux est bien mis en évidence sur coupes colorées au Masson, indiquant leur affinité particulière par l'hématoxyline férrique. Par contre, les cristaux de Reinke sont très rares, mais peut-être doit-on mettre cette rareté sur le compte d'une fixation insuffisante ?

Sue coupes par congélation, les inclusions lipidiques sont constantes et souvent abondantes.

Les cordons leydigiens débordent le parenchyme gonadal et parsèment l'albuginée.

L'étude du "tractus fibreux" appendu au testicule, va montrer un complexe de faisceaux de fibres musculaires lisses et d'un conjonctif plus ou moins développé. Les faisceaux musculaires s'orientent en tous sens. Le réseau vasculaire est très riche et comporte des artérioles souvent d'assez fort calibre. A peu de distance de la surface du tractus ainsi constitué se situent de petites formations où s'associent trois éléments : amas de cellules polyédriques de petite taille, à cytoplasme finement granuleux, à noyau arrondi, volumineux, centrant le corps cytoplasmique, fines inclusions lipidiques, parfois ; réseau capillaire étroitement lié à ces groupes cellulaires; fibres nerveuses juxta et intra-trabéculaires; Ce complexe (et sa situation) conduisent à l'interpréter comme homologue du système sympathicotrope (Berger) ou phéochrome (de Winiwarter).

Et l'on n'est pas sans être frappé, sur une coupe réunissant la gonade et le tractus fibro-musculaire, de leur ressemblance avec les cellules de Leydig 'ressemblance qui avait conduit Berger à les classer comme de véritables cellules de Leydig). Et cela conduit à considérer le tractus fibro-musculaire, si richement vascularisé et comportant ces complexes, comme un véritable hile.

L'absence de formations wolffiennes(tubes épididymaires, déférent) ou de vestiges wolfiens (paroophore) ne permet pas de prononcer sur sa différenciation sexuelle. Il ne s'agit probablement que d'une ébauche, dépourvue de flexion mâle ou femelle, les caractères du complexe neuro-vasculo-cellulaire s'observant, comme l'on récemment souligné R. et A. LOUBET, aussi bien dans le hile ovarien que dans l'albuginée testiculaire et le cordon.

En résumé, il s'agit d'une gonade mâle, bien différenciée, dépourvue d'activité spermatogénétique et comportant une glande interstitielle souvent hyperplasique, certainement fonctionnelle, et de petits complexes hilaires dont la structure se rapproche de très près de celle descellules de Leydig.

Nota - L'étude des coupes de la gonade opposée, mises très aimablement à notre disposition par le Docteur Menantaud, de Sidi-Abdallad, nous a montré une structure d'ensemble et intime superposable, à celle qui nous a été confiée.

SUITES OPERATOIRES

Les suites immédiates sont normales.

Les suites ultérieures posent un double problème :

a) Equilibre hormonal consécutif à la castration. Celui-ci est recherché par l'administration régulière d'oestrogènes par voie parentérale.

b) Problème de la malformation vaginale associée.

Lors de la prmière intervention pratiquée en TUNISIE le Dr. GANDIN avait proposé une vaginoplastie refusée à cette époque par la malade.

Actuellement cette brièveté vaginale constituent un élément fonctionnel important du tableau clinique, comme nous l'avons signalé.

Devant l'aspect quasi-normal de la muqueuse vaginale et l'existence d'une certaine profondeur vaginale; il est décidé de ne pas recourir au procédé chirurgical, mais seulement de favoriser l'amplification par dilatation progressive associée au traitement hormonal en cours.

Ce procédé donne un résultat satisfaisant.

Au bout de trois mois en effet, la malade dit pouvoir avoir des rapports normaux et de ne plus ressentir cette sensation de brièveté. Cliniquement d'ailleurs, la cavité vaginale est beaucoup plus souple et sa largeur mesurée à la bougie est de I2 cm.

DEUXIEME PARTIE

-:-

A l'occasion de cette observation à la lumière des travaux récents nous essaierons d'étudier particulièrement trois aspects de cette question :

1) Problèmes diagnostics.

2) Problèmes étiopathogéniques.

3) Problèmes thérapeutiques.

I. PROBLEMES DIAGNOSTICS.

Dans sa forme typique le syndrome de TESTICULE FEMINISANT revêt un aspect très particulier permettant d'évoquer rapidement le diagnostic de cette malformation. Toutefois l'étude des observations publiées permet de reconnaître certaines digressions surtout d'ordre anatomique à ce schéma typique.

Enfin il est intéressant d'insister sur certaines formes individualisées par les circonstances dans lesquelles peut être découvert la maladie.

I- FORME TYPIQUE.

Notre observation en est un exemple

Nous schématisons ici l'essentiel de ce tableau clinique.

- C'est habituellement une aménorrhée qui amène la jeune fille ou la jeune femme à consulter :
  - Aménorrhée primaire
  - Rebelle à toutes les tentatives thérapeutiques utilisées
  - Cette aménorrhée survient chez une jeune fille ou une jeune femme dont le développement féminin s'est parfaitement effectué à l'âge de la puberté normale ; ce qui justifie l'expression utilisée par NETTER :"Jeune fille ou jeune femme présentant une morphologie féminine parfaite".
- En effet : la forme générale du corps, la musculature, la répartition des graisses sont typiquement féminins. Cette notion

est objectivée par le morphogramme (techique de DECOUR en ce qui concerne notre observation).

- L'aspect du visage, la chevelure sont de même typiquement féminins.
- La voix
- Les seins sont normalement développés, tout au plus peut-on noter comme dans notre observation, une diminution de la pigmentation de l'auréole.
- Les organes génitaux externes sont tant dans leur aspect que dans leur disposition normaux.

Trois anomalies organiques vont déjà être très évocatrices de la malformation :

I) L'absence de la pilosité pubo-axillaire

Cette absence de la pilosité est le plus souvent presque totale; Tout au plus peut-on noter quelques poils au niveau de la vulve comme en témoigne notre observation.

2) [illegible]sence d'utérus

Tandis que les organes génitaux externes étaient morphologiquement normaux, le toucher vaginal, le toucher vaginal combiné au palper abdominal, le toucher vaginal combiné au toucher rectal ne permettent de retrouver, ni col, ni corps utérin.
- Le vagin parfois normal, parfois plus court que la normal se termine par un cul de sac sans aucun relief.

3) La situation ecto pique des gonades

Dans beaucoup d'observations publiées les gonades sont retrouvées en position inguinale, simulant une hernie. CHU, GRUNBACH (7) LUBS, VILLARET, BERGENSTAL (36) signalèrent l'ectopie au niveau des grandes lèvres.

Toutefois cette situation ectopique n'est pas toujours retrouvée. En effet dans un grand nombre de ces observations les gonades ectopiques ont été extirpés, soit consciemment, soit inconsciemment, et le seul vestige qui reste de cette anomalie de position est l'existence d'une cicatrice inguinale uni ou bilatérale.

Cette situation ectopique n'est pas constante. Il est des cas où les gonades sont intra-abdominales en position ovarienne normale.

- Rappelons que dans notre observation la gonade droite était inguinale, la gauche était intra-abdominale, située au niveau de la fossette ovarienne. Bref, cette coexistence chez une jeune fille de morphologie parfaitement féminine :

- d'une aménorrhée primaire
- d'une absence de pilosité pubo-axillaire
- de gonades en position ectopique

constituera un ensemble clinique déjà très évocateur de testicule FEMINISANT.

II - Toutefois, il est des observations dans lesquelles le tableau n'est pas aussi évocateur.

- Variétés des anomalies pilaires

WILKINS (77) ne trouve l'anomalie pilaire typique que dans 1/3 des cas.

Ce pourcentage ne semble toutefois pas correspondre aux statistiques habituelles.

NETTER (49) la mentionne dans 7 sur 8 de ses observations.

- Variété dans la morphologie mammaire

GRANJON (16) signale l'absence de mamelons dans une de ses observations.

NEIMANN (42) précise que dans son observation les seins ne sont représentés que par des minuscules formations à peine perceptibles avec des mamelons rudimentaires et non pigmentés.

Nous étudierons dans les formes cliniques et le chapitre anatomique les variations possibles en ce qui concerne :

- les organes génitaux internes
- la cavité vaginale.

III - Formes cliniques selon les circonstances de découverte.

Nous étudierons deux éventualités particulières

a) forme de l'adulte découverte à l'occasion d'une aplasie vaginale totale.

b) formes de l'enfant.

a) Aplasie vaginale totale

Il est fréquent de rencontrer des anomalies de profondeur vaginale au cours des syndromes de TESTICULE FEMINISANT. Nous l'avons déjà signalé. Mais certaines observations mentionnaient la possibilité d'une aplasie vaginale totale. Dans ces formes particulières le diagnostic étiologique de l'aménorrhée primaire risque d'être erroné.

C'est dire l'intérêt de faire devant toute aplasie vaginale totale un bilan anatomique et génétique complet.

b) Formes de l'enfant.

L'appareil génital externe étant parfaitement féminin, il n'y a donc aucune hésitation à la naissance ou au cours de la période néo-natale, sur le sexe de l'enfant qui est toujours déclaré comme féminin. Lacroissance se déroule normalement.

Toutefois deux circonstances permettraient d'évoquer le diagnostic à cette période.

I) Lorque l'attention est attirée sur la descendance d'une génération au cours de laquelle un syndrome de TESTICULE FEMINISANT est découvert : l'étude systématique de la descendance des soeurs ou nièces de la malade, tant de point de vue clinique que génétique, permettrait de découvrir précocement un nouveau cas.

2) Plus fréquemment c'est la découverte chez un enfant d'une masse inguinale uni ou bilatérale qui peut être à l'origine du diagnostic précoce.

- Trop souvent le simple diagnostic de hernie inguinale est posé et l'intervention découvrira la glande ectopique dont la nature reste méconnue si l'on n'a pas eu soin de recourir à l'examen anatomopathologique.

Par contre un examen minutieux permet de reconnaître que cette masse inguinale est constituée par une gonade ectopique. L'examen anatomopathologique détermine alors s'il s'agit d'une hernie de l'ovaire ou d'un testicule ectopique.

De toute façon devant toute ectopie gonadique, devant toute hernie gonadique chez l'enfant, la recherche de sexe chromatinien s'impose et permet d'orienter le diagnostic.

BLAND SUTTON cité par (23) a mis l'idée qu'un certain nombre de glandes situées dans les canaux inguinaux des fillettes impubères peuvent être des testicules si on les examine au microscope.

GANS (I3) dans une série de I9 enfants a observé un cas typique de TESTICULE FEMINISANT.

Bref l'examen d'une ectopie gonadique dhez une fillette impose la recherche systématique de la mature de cette gonade, du sexe chromatinien et peut permettre ainsi, avant la

puberté, le diagnostic de TESTICULE FEMINISANT.

Telle est la description clinique typique du syndrome de TESTICULE FEMINISANT et les différentes formes que l'on peut observer.

Cette description clinique doit être complétée par :

- une étude génétique
- une étude anatomique
- une étude hormonologique.

A/ ETUDE GENETIQUE

I) Déjà orienté par l'étude des antécédents

On connait en effet l'importance étio-pathogénique de cette notion d'hérédité.

Si elle n'est pas toujours mise en évidence, si elle n'est pas constante, il est toutefois fréquent de retrouver dans l'arbre généalogique de la malade, la notion de plusieurs cas de malformations semblables à travers une ou plusieurs générations.

Dans notre observation, nous rappelons que nous avons pu relever cette notion d'hérédité.

2) Mais elle surtout objectivée par la recherche du sexe chromatinien, selon la techinique de BARR, de préférence sur une biopsie cutanée.

On ne retrouve pas au niveau des noyaux cellulaires

la masse chromatinienne caracteristique .Lesexe chromatinien est donc masculin.

3)Aujourd'hui complétée par l'étude de cariotype.

Celui -ci est réalisé grâce à la culture de tissus,particuliérement la culture de fibroblaste telle que la réalisent dans leurs laboratoires spécialisés: les Professeurs LEJEUN,GAUTIER et TURPIN.

Cette culture est toutefois extrêmement délicate c'est pourquoi peu d'observations de testicule feminisant peuvent presenter la constitution chromosomique de leur cas.

Personnellement nous n'avons pu obtenir de ces laboratoires spécialisés , en raison de leur surcharge , ce complément d'examen. LAFOURCADE (3I) dans une mise au point récente précise:

"Bien que le syndrome de testicule feminisant ait été long -
"temps consideré comme pouvant résulter d'une aberration chro -
"mosomique , les études systématiques des différents auteurs
"ont toutes révélées la presence d'un criotype masculin
"44A + XY . Apparemment normal(32). Cependaant un Y anormal
"(translocation probable Y 2I) a été observé par TURPIN(74)"

B/ ETUDE ANATOMIQUE

Nous ne reprendrons pas ici l'aspect morphologique des organes génitaux externes et les caractères sexsuels secondaires que nous avons décrit dans la clinique.

Nous décrirons essentiellement:

- les caractères anatomiques, du petit bassin des femmes possèdant une telle malformation.
- les caractères histologiques des gonades.
- les anomalies vaginales.

a) Le petit bassin tel que le découvre le coelioscopie ou la laparoscopie se présente typiquement ainsi :

I - Fréquence d'un repli péritonéal transversal tendu d'une paroi pelvienne à l'autre.

II - Absence d'utérus même rudimentaire

III - Absence des trompes

IV - Absence de ligaments larges, ligaments ronds, ligaments utéro-sacrés

V - Les gonades peuvent-être soit intra-abdominales situées au niveau de la fossette ovarienne, soit situées en position ectopique au niveau de l'orifice inguinal profond.

Toutefois cette description typique n'est pas toujours observée intégralement et nous verrons l'importance de ces formes anatomiques dans l'étude embryogénétique.

NETTER (49) signale qu'en 1943 CARMICHAEL et OLDFIELD ont publié une observation dans laquelle ils ont constaté la présence d'une ébauche d'utérus et de col.

SWYER (72) en a relaté aussi deux observations. l'interprétation embryogénétique de ces constatations est complexe.

Dans d'autres observations NETTER (49) signale que l'on peut trouver au maximum quelques fibres musculaires épaissies à la périphérie d'autres structures, mais sans formation glandulaire pouvant évoquer un utérus miniature.

ZUSPAN (80) signale dans ses 2 observations l'existence d'une condensation de tissus fibreux simulant un utérus miniature. De cette condensation pertent deux ébauches de ligament rond se dirigeant vers les canaux inguinaux.
L'examen anatomo-pathologique de ce pseudo-utérus rudimentaire révèle qu'il ne s'agit que de tissu fibromateux.

- Par contre plusieurs observations signalent l'existence de vestiges embryonnaires. Surtout Mulleriens, au voisinage des gonades :

. NETTER (47) dans un de ses cas observe un cordon longeant les gonades. Ce cordon d'aspect macroscopique épididymaire présente histologiquement l'aspect de débris mulleriens.

. ORTEGA NUNEZ (5I) signale aussi que dans certains cas les trompes se réunissent au fond du vagin.

. BRICAIRE (2) signale de même dans l'épaisseur du repli péritonéal transversal deux canaux mulleriens.

. ZUSPAN (80) observe aussi dans deux de ses cas, tant macroscopiquement que histologiquement l'existence de trompes rudimentaires.

Beaucoup plus rarement des vestiges Wolfiens.

. ORTEGA et NUNEZ (51) signalent qu'il peut exister un cordon symétrique à la place d'une trompe.

. NEIMANN (42) signale aussi dans son observation un fragment épididymaire reconnaissable "aux nombreux canaux dont la lumière assez irrégulièrement découpée est bordée par une couche de cellules cubiques, rares et cylindriques."

b) la gonade

Nous avons déjà signalé les diverses modalités de sa situation.

Son aspect macroscopique est dans la grande majorité des cas glandulaire et surtout évocateur d'un testicule. Le volume est variable ainsi que la forme, dépendant souvent de la situation de la gonade. Cette glande est en général très vascularisée (pédicule supérieur et inférieur)

Etude histologique de la gonade.

Les différentes études histologiques publiées comparent fréquemment la structure de cette gonade à celle du testicule cryptorchide.

- Existence fréquente des tubes seminipares bordés par des cellules de SERTOLI mais dans lesquels il n'y a pas trace de cellules de la lignée spermatique.
- Tissu interstitiel plus ou moins fibreux dans lequel existent

des cellules de LEYDIG pouvant présenter un aspect fonctionnel.
- Vascularisation artérielle en généraleimportante.
- Nombre d'observations signalent l'existence d'adénomes.
Nous verrons l'importance de cefait dans la discussion thérapeutique.

A cette description typique, là encore, quelques observations vont faire exception, rendant de plus en plus complexes les explications embrogénétiques.

C'est ainsi que :

- PETTERSON et BONNIER (I937) ont trouvé des spermatozoïdes
- MISCHELL (I938) trouve des spermatogonies.
- KOLLER (I943) trouve des spermatocytes et des spermatozoïdes
- MAGGI (I949 quelques rares spermatozoïdes
- GRANJON et YANOTTI (I6) quelques spermatogonies présentant un début de maturation.
- LUPS et VILAR (36) "dans les tubes on trouve par endroit une spermatogénèse normale".
- NEIMANN (42) signale aussi quelques très rares spermatogonies.

C) Les anomalies vaginales

Si dans certains cas la cavité vaginale est normale, nous avons signalé que nombre d'observations dont la nôtre, témoignent une anomalie de profondeur du vagin qui pose des problèmes thérapeutiques particuliers.

Nous citons par exemple :

Netter (49) qui trouve dans une de ses observations une cavité vaginale de 4cm.

GRANJON (I6) qui dans 2 observations trouve des profondeurs de 2 et 7 cm.

JACOB (24) dans 3 cas trouve successivement 2cm, Icm, 5cm.

III - BILAN HORMANAL.

L'étude hormonale des cas de TESTICULE FEMINISANT ne parait pas donner des résultats bien homogènes et ne semble pas devoir orienter les hypothèses étiopathogéniques.

Il faut reconnaître que les observations qui apportent un tel bilan sont rares, que les résultats de ces bilans sont souvent difficiles à interpréter car les techniques utilisées pour leur recherche ne sont pas précisées.

Dosage de F.S.H.

Dans la majorité des cas, ils sont normaux. Parfois ils ont pu être notés à la limite supérieure de la normale.

NETTER, trouve des chiffres normaux.

ORTEGA, NUMEZ (5I) trouvent des chiffres plus fréquemment élevés.

TAILLARD et PRADER (73) de même, trouvent des chiffres élevés.

GAYRAL (I5) signale des chiffres à la limite inférieure à la normale.

Nous rappelons que dans notre observation F.S.H. ont été trouvés positifs à 30 U.S. négatifs à 60 U.S. donc légèrement augmentés.

Dosage des oestrogènes

Les oestrogènes comme le prouve l'étude hormonale de GAYRAL (I5) semblent dans la majorité des cas normaux. Certains les ont trouvés à la limite supérieureou inférieure de la normale en ce qui concerne l'homme.

POITEAU, BENOIT, GRIMRONPAEZ (57) dans leur étude hormonologique remarquent très justement, à l'aide de renseignements que " ces dosages pratiqués par différents auteurs" à l'aide de techniques très diverses, biologiques ou chimiques rendent difficile une étude systématique".

NETTER (49) trouve par la méthode biologique sur 4 observations :

I cas dans lequel les dosages sont normaux pour une femme.

2 cas dans lesquels ils sont inférieurs.

Dans notre observation la folliculine dosée par les méthodes chimiques (Professeur JAYLE) a été trouvée normale.

Dosage des progestérones :

Les résultats des différents auteurs sont là encore difficiles à interpréter, faute de connaissance des méthodes utilisées.

POITEAU (57), GRANJON (I6) dans leurs études synthétiques ou leurs observations personnelles signalent des chiffres supérieurs ou inférieurs à la normale.

GAYRAL (I5) sur une étude hormonale synthétique portant sur II cas trouve une prégnandiolurie basse.

Ces dosages n'ont pas été fréquemment pratiqués, dans notre observation.

Dosage des I7 cétostéroïdes

Ici encore les résultats sont très variables : normaux, élevés ou bas selon les auteurs.

TAILLARD et PRADER (73) trouvent des chiffres normaux.

POITEAU et collaborateurs(57) trouvent des chiffres normaux.

NETTER (49) sur 7 observations signale :

- 3 cas dans lesquels les I7 céto sont élevés.
- 3 cas dans lesquels les I7 céto sont bas.
- I cas avec des chiffres normaux.

HARBONNIER dans son étude hormonologique portant sur une synthèse de 30 observations trouve :

- 9 cas dans lesquels les I7 céto sont élevés.
- 6 cas " " " " bas.
- I5 cas " " " " normaux.

ORTEGA et NUNEZ (5I) LEPRAT (35) trouvent élevés ou abaissés.

GRANJON et YANOTTI (I6) les trouvent élevés dans leurs deux observations.

Rappelons que dans notre observation le taux des I7 céto a été trouvé légèrement élevè.

Epreuvesdynamiques.

- soit épreuves dynamiques par les gonadotrophines chorioniques ;

NETTER (49) signale qu'il n'a observé aucune modification des oestrogènes après administration de gonadotrophines chorioniques.

Cette épreuve dynamique a été réalisée dans notre observation. La technique et les résultats ont été réalisés et interprétés par le Professeur JAYLE. Nous avons signalé dans l'observation les résultats surprenants qu'elle nous a révélé, montrant une augmentation considérable des oestrogènes après administration des gonadotrophines.

Aucune conclusion positive ne peut être tirée de ce fait; il aurait fallu pouvoir faire une épreuve de contrôle mais les circonstances nous les ont empêchées.

- soit une épreuve dynamique avec administration d'ACTH.

NETTER (49) signale que cette épreuve augmente les I7 céto. HERBERT LUBS (36) trouvent aussi une réponse normale

à œ test. Cette épreuve dynamique n'a pas été réalisée dans notre observation.

Dans l'état actuel de nos connaissances nous ne pouvons mieux faire que d'emprunter cette conclusion à NETTER (49).

" Nous livrons des chiffres sans grand commentaire, parce que" la vérité est que nous en ignorons encore leurs signification profonde. Ils semblent indiquer la secrétion par le testicule de quantité vraisemblablement assez grande d'oestrogènes, ces testicules paraissent donc avoir une sécretion hormonale comparable, si nous en jugeons par les récepteurs et les dosages, à celle des ovaires".

II- PROBLEMES ETIO-PATHOGENIQUES

L'étio-pathogénie du syndrome de Testicule féminisant reste encore très mystérieuse. Toutefois les travaux récents apportent quelques éclaircissements.

Nous étudierons :

- les problèmes génétiques ou étiologiques
- les problèmes embryologiques ou pathogéniques.

A/ PROBLEMES GENETIQUES

Les études synthétiques récentes réalisées sur ce sujet permettent de conçidérer le syndrome de testicule féminisant comme une malformation d'ordre génétique.

a) Cette notion est objectivée par l'existence de cas familiaux.

. Un nombre relativement important d'observations témoignent en effet du caractère familial de la malformation.

. MORRIS (4I) relève, sur 8I observations, I9 cas dans lesquels un ou plusieurs membres de la famille sont atteints.

. NETTER (49) sur 47 observations relève I2 fois ce caractère familial et précise que parmi ces I2 observations la malformation a été retrouvée 7 fois au cours de deux générations : 2 fois au cours de trois générations.

Nous rappelons que notre observation confirme cette notion puisque la malformation est retrouvée dans deux autres générations.

b) Mode de transmission

Il ne semble pas s'agir d'une transmission directe
Puisque par définition le syndrome de testicule féminisant entraine la stérilité. Toutefois une restriction est à faire quant à cette affirmation. On connaiten effet dans la littérature des observations dans lesquelles la mère présentait une dépilation axillo-pubienne isolée.

Netter (49) fait mention à ce sujet des observations de NOVAK, PERKINS, SCHULTZE.

Il ne semble pas possible dans l'état actuel des connaissances de tirer une conclusion valable de ce fait.
Peut être que l'étude plus approfondie des caractères morphologiques du sexe chromatinien et du caryotype des ascendants directs des malades permettrait-elle dans l'avenir de mieux comprendre les liens qui pourraient rapprocher les formes mineurs et majeures de cette malformation. Notre observation n'apporte aucun élément à ce sujet.

Ainsi la transmission de la malformation se fait, semble-t-il, dans la grande majorité des cas indirectement par des mères saines mais porteuses des gènes malformatifs.

Le mode de transmission a fait l'objet de diverses interprétations théoriques que NETTER (49) résume en trois hypothèses :

a) transmission par gène récessif lié au sexe.

Cette conception expliquerait la transmission par des femmes cliniquement normales et la parité sexuelle. Mais dans ce cas on devrait avoir le même nombre de garçons sains et d'intersexués" (49)

ORTEGA NUNEZ (5I) pensent que sans pouvoir la considérer comme valable, cette conception ne peut être rejetée complètement.

b) transmission par gène autosomique dominant.

Cette théorie suppose que la transmission de la malformation se fait par une gène autosomique conditionnant les réactions des caractères sexuelles primaires et secondaires aux hormones androgéniques.

Il existerait :

une gène 'R' dominant supprimant les réactions tissulaires aux androgènes.

une gène 'r' récessif conditionnant les réactions normales.

La postérité présenterait quatre types chrosomiques.

I - XXRr

Femmes porteuses de gènes 'R' et ne réagissant pas aux androgènes. Ces femmes ont donc un aspect féminin normal (sauf l'absence de pilosité pubo-axillaire déterminé par les androgènes).

Pour vérifier cette théorie, TAILLARD et PRADER (73) proposent de "traiter les sujets par les androgènes" pour s'assurer de la résistance de leurs follicules pilleux à la stimulation hormonale".

II - XXrr

Femme normale

III - XYrr

Hommes normaux

IV - X Y R r

Individus à formule chromosomique masculine mais incapables de réagir aux androgènes.

Il se présentent avec un phénotype féminin mais avec une absence de pilosité pubienne.

Selon ce mode de transmission ce gène autosomique dominant 'R' supprimant la réaction tissulaire aux androgènes permettrait d'expliquer :

- l'absence de pilosité des mères observées dans quelques cas tels que nous l'avons mentionné en clinique.

- la non réceptivité des tissus périphériques aux androgènes chez les malades eux-mêmes.

Mais ce n'est là qu'une hypothèse non démontrée.

c) Transmission par une non disjonction inconstante des chromosones.

C'est la théorie de TAILLARD et PRADER (73) qui à fait l'objet de nombreuses discussions récentes.

- Déjà BURGENMEISTER en 1957 (6) a tenté d'expliquer les caractères génétiques de la malformation par une soudure des deux chromosomes sexuels chez la mère des intérsexués.

- TAILLARD et PRADER se réfèrent pour démontrer leur hypothèse aux travaux de BRIDGES (1913)et ceux de MORGAN (1929) (4,5,40) sur la non disjonction des chromosomes 'X' chez la Drosophile. Ces auteurs ont pu démontrer qu'à côté de la soudure complète des deux chromosomes sexuels, il existait une non-disjontion inconstante des chromosomes 'X'.

NETTER (49) résume ainsi cette théorie :

" une femme ne disjoignant pas normalement les chromosomes'X' aurait trois sortes d'ovules :

"X X et 'O' lorsque les chromosomes restent soudés.

" X+X lorsque les chromosomes se sont normalement disjoints

" Le mariage de ces femmes avec un homme normal donnerait 6 types différents : XXX, XXY, XO, YO, XX, XY

A la suite de leurs calculs TAILLARD et PRADER admettent que si les mères des intersexués ne disjoignent pas leurs chromosomes 7 fois sur 8 les individus XXX sont des filles viables. Les individus XXY sont des intersexués. Les individus XO et YO non viables.
On atteint dans la descendance une proportion de 9 filles pour IO intersexuées et 2 garçons normaux.

Cette proportion serait très voisine de celle observée dans les statistiques génétiques. Théoriquement elle est la seule à pouvoir expliquer l'excès des intersexués par rapport aux garçons normaux.

TAILLARD et PRADER (73) insistent sur le fait que "ces formules chromosomiques anormales ont été vérifiées cytologiquement et les chromosomes supplémentaires ont été mis en évidence de façon indiscutable dans les noyaux de caryogénèse de la Drosophile".

Ils s'appuient d'autre part sur les constatations faites par SACHS et DANON en 1956 qui ont pu mettre en évidence dans quelques cas de féminisation testiculaire, des images de noyaux laissant suspecter une formule chromosomique XXY et non "XY".

Toutefois bien que la non-disjonction des chromosomes ait déjà été invoquée pour expliquer d'autres malforma-

tions héréditaires : absence d'incisives latérales, daltonisme, certaines formes d'hémophilie, TAILLARD et PRADER font quelques restrictions à leur théorie : "Il est difficile disent-ils d'attribuer à ces diverses formules chromosomiques un phénotype précis. Nous n'avons en effet aucune base génétique pour nous guider dans notre choix.

" Quand à la génétique expérimentale, elle nous montre
" qu'à une même formule chromosomique peuvent correspon-
" dre plusieurs phénotypes différents. Quelles sont les
" combinaisons viables ? Quelles sont celles qui donne-
" ront un phénotype masculin ou féminin ? Quelles sont
" les formules chromosomiques des intersexués ? ...
" Autant de problèmes que nous ne pouvons résoudre de
" façon objective .... Il ne peut s'agir que d'une hypo-
" thèse qui réclame bien d'autres preuves avant de pouvoir
" être concidérés comme probable.....
" Il serait très utile d'examiner tous les membres des
" familles d'intersexués, y compris les morts-nés et les
" produits d'avortements qui pourraient orienter sur la
" constitution chromosomique d'individus non viables".

L'intérêt majeur de la théorie de TAILLARD et PRADER est de trouver une explication génétique conforme aux statistiques qui donnent en général une prédominance des intersexués sur les sujets génétiquement mâles.

- Statistiques de TAILLARD et PRADER (73):

. Filles 75

. Garçons 20

. Intersexués 63

- Statistiques de NETTER (49)

. Filles 80

. Garçons 30

. Intersexués 68

Toutefois ces statistiques et la théorie de TAILLARD et PRADER ont été récemment discutées par LENZ (1959) (34).

Contre l'analyse génétique et statistique de ces auteurs on peut soulever plusieurs objections".

" Dans les familles présentant une transmission à travers
" plusieurs générations, TAILLARD et PRADER n'ont compté
" que les frateries d'au moins un membre atteint.
" Dans les familles où le syndrome ne se rencontre que dans
" une seule génération, ils n'ont tenu compte que des fra-
" teries ayant au moins 2 malades.
Dans leur analyse, ils ont incorporé des familles pour les-
" quelles ils ignoraient si les famille signalées dans les
" générations précédentes avaient des frères ou des soeurs
" sains ou non ".

LENZ (34) conclut :

" Cette méthode de collectionner le matériel rend inévita-
" ble un excès de malades par rapport aux frères normaux.
" Une proportion de I/I de malades par rapport aux frères
" normaux ne peut être atteinte même dans le cas d'une hé-
" rédité recessive liée au sexe, d'une hérédité autosomique
" dominante liée par le sexe que si l'on prend en considé-
" ration toutes les frateries pouvant contenir les malades
" potentiels".

Ces critiques sont reprises par nombre d'auteurs parmi lesquels nous citerons NEIMANN (42), STEINBERG cité par (80)

Telles sont les hypothèses génétiques actuellement émises pour tenter d'expliquer l'étiologie du syndrome du TESTICULE FEMINISANT. Les recherches modernes portant sur le caryotype permettront peut être d'éclairer ce problème obscure Nous citerons en conclusion de ce chapitre une mise au point récente de LAFOURCADE (31)

Bien que le TESTICULE FEMINISANT ait été très long-
" temps concidéré comme pouvant résulter d'une aberration
" chromosomique, les études systématiques des différents
auteurs ont toutes révélé la présence d'un caryotype mas-
" culin 44A+ XY apparemment normal (32).

" Cependant un 'Y' anormal (translocation probable

"Y-21 a été observé par TURPIN (74).

" Les caryotypes présentés dans les observations dePUCK
" (58), CHU, GRUMBACH (7), JACOB (24), sont normaux.
" Il résulte de l'étude des arbres généalogiques que le
" le caractère se transmet par les femmes exclusivement
" et que les frateries au chiffre atteint le nombre des
" des garçons est inférieur au chiffre attendu. Aucune
" donnée généalogique ne permet d'affirmer que le gène
" déterminant cette inversion de sexe est lié au chromo-
""somes 'X'. Les deux hypothèses soit gène dominant auto-
" somique à effet limité au sexe mâle, soit gène récessif
" lié au sexe sont également soutenables. La recherche des
" des gènes marqueurs de l'X tels que la cécité aux cou-
" leurs permettrait peut être de lever cette incertitude,
" mais le nombre d'arbres généalogiques nécessaires à cet-
" te étude est disproportionné avec les données actuelle-
" ment disponibles".

B/ ETUDE EMBRYOGENETIQUE.

La discordance qui existe entre l'aspect morphologique parfaitement féminin et le sexe gonadique masculin est éclairée en partie par les travaux récents de JOST (25) et ceux de RAYNAUD et FRILEY (59).

I - Les grandes étapes de la détermination de sexe au cours de l'embryogènèse sont schématiquement ainsi connues :

a) Dès la conception le sexe génétique mâle ou femelle est déterminé par l'agencement du dispositif chromosomial résultant de la fusion des deux cellules reproductrices.

Ovule — 22 autosomes + X

Spermatozoïde — 22 autosomes + X ou Y

44 autosomes + XX sujet femelle

44 autosomes + XY sujet mâle

b) A partir de la 6e semaine de la vie embryonnaire le sexe gonadique va s'orienter. L'ébauche gonadique est jusqu'alors indifférenciée. La différenciation qui va se produire est fonction :

- du génotype mâle ou femelle
- d'actions enzymatiques ou hormonales
- de la migration et de la localisation des gonadytes primordiaux sur l'une des deux parties constituantes de la gonade primitive.
- partie médullaire dont la colonisation par les gonocytes donne l'orientation testiculaire.
- partie corticale qui, colonisée par les gonocytes s'oriente vers l'ovaire.

La partie non colonisée subit alors une régression tout en étant susceptible d'une reviscence tant qu'elle n'est pas complètement atrophiée" (35)

Cette colonisation élective d'une des deux zones de

la gonade primitive par les gonocytes et la sexualisation mâle et femelle de la gonade restent très mal connus dans l'espèce humaine.

ROYER (62) dans une mise au point récente insiste sur cette incertitude. " Cette gonadogénèse est induite par les éléments structuraux dérivès de la crête génitale et du mésonéphrose et par les gonocytes eux-mêmes .....

" Il est possible que la sexualisation mâle ou femelle de
" la gonade soit sous la dépendance d'inducteurs à action
" locale. Les médullarine sur le testicule, la corticine
" sur l'ovaire ... L'existence et la nature d'inducteurs
" de ce type restent hypothétiques."

c) Dès que la gonade embryonnaire est différenciée vers la 8e semaine, le sexe gonophorique va s'orienter. C'est l'étape endocrinienne faisant suite à l'étape génétique selon la schématisation de BRICAIRE (2).

A cette période les éléments gonophoriques sont bisexuels : " Canaux de WOLFF à destinée masculine Canaux de MULLER à destinée féminine. Leur présence simultanée témoigne de l'indifférenciation sexuelle gonophorique.

Entre le 50e et le 60e jour de la vie embryonnaire la différenciation gonophorique va s'effectuer par regression d'un de ces canaux, tandis que l'autre se développera donnant les voies génitales hautes de sexe déterminé.

Ce sont les travaux expérimentaux de RAYNAUD (59) et de JOST (25) qui ont permis de préciser le mécanisme de cette différenciation.

RAYNAUD et FRILEY en I946 puis en I950 ont relaté les modifications qu'ils ont observé sur les organes génitaux de foetus mâle de souris dont ils ont irradié et par suite détruit les testicules.

" Cette étude montre que consécutivement à l'irradiation
" de la région dorsale de l'embryon, au niveau où sont
" logés les testicules il s'est développé chez le foetus
" mâle des portions plus ou moins importantes de canaux
" de Muller, en particulier un corps de l'utérus".

Les auteurs ont alors essayé d'expliquer les faits : La régression des canaux de MULLER qui se produit régulièrement chez les foetus mâles peut tenir :

- soit l'absence d'une hormone femelle présumée nécessaire à la persistance de ces voies mulleriennes.
- soit à l'action inhibitrice des testicules ombronnaires.
- soit à la constitution génétique des cellules mulleriennes :

Les expériences d'intersexualités hormonales, en établissant que de faibles doses d'hormones oestrogènes provoquaient le développement des canaux de Muller de foetus mâles rendaient possible la première possibilité, possible la deuxième (par

suite de l'inhibition testiculaire provoquée) et réduisaient à néant la troisième".

Il faut admettre alors :

- soit que la destruction des testicules de l'embryon avait permis l'action sur les canaux de MULLER d'une substance oestrogénique.
- soit que la destruction des testicules avait libéré ces canaux de MULLER de l'influence qu'exerçaient normalement les testicules embryonnaires. En faveur de l'hypothèse d'une action inhibitrice de testicule embryonnaire sur les canaux de MULLER existe le phénomène habituel defree-martin Bovin (LILLIE et BISSONNETTE).

La conclusion de RAYNAUD et FRILEY était :

" L'irradiation des testicules par rayons X supprime-
" rait ou diminuerait la capacité sécrétrice hormonale mâle
" de ces glandes . Il en résulterait que les canaux de MULLER
" ne seraient plus soumis à l'action inhibitrice présumée
" de cette hormone mâle et dès lors libérés de cette influ-
" ence inhibitrice, ils persisteraient plus ou moins com-
" plètement selon le degré de destruction testiculaire".

JOST (25) en 1947 démontra expérimentalement le rôle de testicule foetal dans la disparition des canaux de MULLER du mâle par ses expériences de castration précoce du foetus de lapin.

- Chez le foetus mâles castrés avant la moment où débute la regression des canaux deMULLER, ou lorsqu'elle vient de commencer (avant le I9e jour, ce qui correspond chez l'homme au 50e jour, ces canaux persistent comme ils le font chez la femelle, quelle soit castrée ou non.

- De même dans les fragments de tractus génital prélevé avant la régression des canaux de Muller cultivés in-vitro et enlevés ainsi à l'action de testicule foetal, les canaux de Muller persistent et prolifèrent.

Lorsque la castration est pratiquée plus tard chez le lapin, vers le 22e jour (60e jour pour l'espèce humaine). La résorption de l'appareil mullerin est déjà commencée et est inévitable.L'utérus et les trompes disparaissent. Seuls les organes génitaux externes prennent le type indifférencié c'est à dire féminin.

De plus la greffe d'un testicule sur un embryon femelle de lapin fait regresser les canaux de Muller, à condition toutefois que le greffon soit placé au voisinage immédiat de ce canal, car l'action du greffon est assez localisée.

Ces deux types de résultats, persistance du canal de Muller de mâle en l'absence de testicule, ou inhibition du canal de Muller de la femelle qui porte un testicule montrent

bien que c'est une sécrétion morphogène produite par le testicule qui est responsable de la disparition des canaux de Muller chez la mâle.

Ainsi ces travaux expérimentaux ont permis de mettre en évidence l'action première du testicule foetal qui est l'inhibition des canaux de Muller vers le 50e ou 60e jour Pour l'espèce humaine.

NETTER (49) précice que cette action d'inhibition mullerinnnes coincide avec l'apparition dans le testicule des cellules qui produisent cette substance d'inhibition, toutefois la nature de cette substance n'est pas encore déterminée. Les androgènes naturels ou synthétiques ne possèdent pas cette action (25).

II - Ces notions d'embryogènèse peuvent permettre d'évaluer la date d'apparition des troubles qui vont constituer le syndrome de TESTICULE FEMINISANT.

Les anomalies génitales témoignent que les canaux de Muller se sont déjà résorbés et que les éléments Wolfiens ne se sont pas développés.

La date d'apparition de l'anomalie cause de la malformation se situerait donc entre le 50e et le 60e jour (50, 56e jour pour WITSCHI (I8) 60e jour pour JOST (25).

NETTER (49) toutefois formule quelques réservec à cette précision chronologique :

" S'il s'agissait dans le TESTICULE FEMINISANT d'une des-
" truction totale de la gonade, l'époque des troubles se
" situerait obligatoirement entre le 50e et le 60e jour,
" mais tel n'est pas le cas, car le testicule existe et il
" secrète. La possibilité de reproduire par les androgènes
" de synthèse l'action morphogénétique du testicule foeta-
" le sur les canaux de WOLFF, alors qu'on ne peut réaliser
" par les mêmes substances l'inhibition mullerienne parait
" indiquer qu'il existe deux actions distinctes du testicu-
le foetal. Il pourrait alors être permis de croire que l'a-
" nomalie du TESTICULE FEMINISANT ne porte que sur la fonc-
" tion morphogénétique sur les canaux de WOLFF : anomalie
" survenue même avant le 50e jour dès la différenciation
" des gonades vers le 35e jour.

NETTER conclut : le seul élément de certitude
" et qui demeure est que l'anomalie n'a pas pu survenir
" après le 60e jour.

Cette imprécision de la date exate de l'apparition de la malformation est objectivée, dans certaines observations, dont publiée par NETTER (47) dans laquelle il existe des ébauches tubaires. Le testicule doit dans ce cas cesser d'exercer son action masculinisante plus tôt puisque l'inhibition mullerien-

ne n'a pas été totale.

BRICAIRE et TROYER ROZAT (3) arrivent à des conclusions semblables : "Cette variété d'intersexualité peut se concevoir comme le résultat d'une carence de facteur masculinisant apparu à une date située :

- après la différenciation de la gonade
- mais avant la différenciation du carrefour génital qui peut encore évoluer vers untype parfaitement féminin.

En bref : anomalie hormonale, embryonnaire qui préside à la formation du TESTICULE FEMINISANT se situe entre la période de formation du syndrome de castration précoce (syndrome de TURNER) et celle des syndromes tardifs de carence gonadique (pseudo-hermaphrodismes classiques).

Quant à l'explication pathogénique des anomalies organiques constituant la malformation, elle reste encore très obscure et du domaine des hypothèses.

I) - <u>Certains cherchent leur explication au niveau du testicule.</u>

Celui-ci se développerait normalement jusqu'à la 9e semaine et inhiberait normalement le système mullerien.

Puis, brusquement une cause indéterminée modifierait complètement sa secrétion. Ce testicule deviendra incapable chez l'adulte de sécrèter des androgènes, tandis qu'il sera capable de produire des oestrogènes.

L'explication de ce fait a été cherchée dans un trouble du métabolisme des androgènes.

- soit défaut d'une enzyme(par analogie avec ce qui se passe dans l'hyperplasie surrénale) enzyme nécessaire à la synthèse de l'hormone mâle.

- soit libération excessive d'enzymes nécessaires à ce métabolisme, aboutissant alors à la transformation complète des androgènes en oestrogènes. Les travaux modernes ayant prouvé que les androgènes étaient les précurseurs des oestrogènes.

NETTER - (49) prend en nette considération le rôle du testicule :

" L'aspect histologique du testicule est mieux expliqué par la secrétion oestrogénique en l'absence d'androgènes que par un trouble primitif des gonocytes ou du "testicule foetal", puisque jusqu'à la puberté les tubes séminifères restent normaux".

2) Les travaux de RAYNAUD et FRILEY (59) ceux de JOST (25) permettraient d'incriminer l'hypophyse.

Ces auteurs ont entrepris en effet différentes recherches pour vérifier si le fonctionnement du testicule foetal était soumis à un contrôle hypophysaire. Ils ont supprimé l'hypophyse soit par rayons X, soit par décapitation chez le lapin vers le I8e-I9e jour c'est à dire avant le début de la

différenciation sexuelle gonadique.

Ils ont observé alors des anomalies résultant d'une déficience testiculaire. Cette déficience pouvant être évitée par l'administration d'hormones gonadotrope au foetus.

Ces anomalies frappent diversement les différentes parties de l'appareil génital foetal.

- L'organogénèse masculine, s'effectue normalement puisque vers le 22 ou 23e jour (inhibition des canaux de Muller)

- Les parties du tractus génital qui nécessitent pour se différencier normalement une stimulation testiculaire plus prolongée, sont d'autant plus atteintes qu'elles sont plus éloignées des testicules.

Le tableau clinique présenté par ces mâles ainsi décapités sera celui d'un pseudo-hermaphrodisme masculin typique :

JOST (25) conclut : "Pendant les premiers stades de l'organogénèse sexuelle, l'hypophyse n'est pas nécessaire au testicule. Entre le 22 et 24e jour, sa présence devient absolument indispensable à un fonctionnement testiculaire normal.

Plus tard elle peut à nouveau être supprimée sans que son absence altère sérieusement l'état de l'appareil génital masculin. L'étude histochimique de l'hypophyse suggère que celle-ci passe par un maximum d'activité à une période du développement entre le 22e et le 24e jour au moment où l'activité tes-

ticulaire doit être à son apogée".

Toutefois l'explication de ces travaux expérimentaux du syndrome du testicule féminisant se heurte à quelques difficultés que souligne NETTER (49).

Le tableau malformatif réalisé expérimentalement est celui d'un pseudohermaphrodisme mâle mais non celui d'un testicule féminisant.

- Cette insuffisance hypophysaire survenant au cours de la vie foetale est peu vraisemblable puisque cette hypophyse redevient par la suite fonctionnelle déterminerait une puberté à l'âge physiologique.

NETTER évoque alors la possibilité d'un excès d'hormones gonadotropes qui pourrait mieux expliquer ces faits.

Certains arguments sont en faveur de cette hypothèse

- Jusqu'à la puberté les testicules ont des tubes normaux.

- Lors de la puberté, tout se passe comme chez l'homme traité par de fortes doses de gonadotrophines chorioniques hypertrophie Leydigienne, hypersécrétion oestrogènique, arrêt de la spertogénèse, puis sclérose progressive des tubes.

Toutefois l'absence d'élévation marquée de F.S.H. dans la plupart des observations concorde mal avec cette hypothèse.

3) WILKINS (77) pense que la maladie est due essentiellement

à un trouble des récepteurs périphériques à l'hormone mâle. Les androgènes normalement secrétés ne pourraient plus exercer leur activité ni pendant la vie foetale, ni lors de la puberté.

Au cours de la vie foetale l'inhibition mullerienne s'accomplit. Nous avons déjà dit que cette inhibition est due à des hormones qui ne sont pas les androgènes connus.

A la puberté la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires provoque la sécrétion d'oestrogènes et d'androgènes par le testicule.

C'est alors que se manifeste au niveau des tissus périphériques la non réceptivité aux androgènes. Seule l'action oestrogénique se manifeste et complète la féminisation.

Cette non réceptivité tissulaire aux androgènes expliquerait particulièrement :

- l'absence de pilosité pubo-axillaire
- l'absence de spermatogénèse.

WILKINS (77) trouve un argument en faveur de sa théorie dans l'inefficacité de l'administration d'androgènes à ces malades. Ceux-ci ne provoquant ni pilosité, ni modification de la voix, ni hypertrophie clitoridienne.

NETTER (49) critique cette pathogènie en remarquant que cette non réceptivité est difficile à admettre dans le testicule féminisant, maladie dans laquelle elle concernerait des tissus extrêmement différents.

PROBLEMES THERAPEUTIQUES

6 -:-

La découverte d'une telle malformation chez une jeune fille ou une jeune femme pose du point de vue pratique deux ordres de problèmes :

- I - Attitude psychologique à prendre devant ce pseudo-hermaphrodisme.
- II - Attitude: adopter quand aux anomalies organiques constituant la malformation particulièrement les gonades ectopiques, le vagin.

- I - Attitude psychologique.

Le problème ne pose pas pour le nouveau-né, ni en général, pour l'enfant avant la puberté, puisque dans la grande majorité des cas le diagnostic de la malformation n'est pas fait. Les organes génitaux externes étant normaux, l'enfant est déclaré du sexe féminin et la croissance s'effectue conformément à ce diagnostic.

C'est après la puberté, devant l'aménorrhée que la malformation est découverte. Il s'agit le plus souvent de jeunes filles mais aussi parfois comme en témoigne notre observation de jeunes mariées.

Quelque soit l'âge de la découverte de la malformation, l'opinion générale des différents auteurs est qu'il faut éviter, avec la plus grande attention de jeter un trouble dans l'esprit quand au sexe véritable.

Physiologiquement, psychologiquement et moralement cette attitude nous parait fort juste puisque ces malades ont un comportement, dans la grande majorité des cas, parfaitement féminin.

Par contre il sera nécessaire, qu'il s'agisse d'un enfant, d'un adolescent, ou d'un adulte, le caractère définitif est irrémédiable de l'aménorrhée et de la stérilité.

II - Attitude devant les anomalies organiques

Deux problèmes peuvent se poser :

- Attitude devant les gonades ectopiques
- Attitude devant une anomalie vaginale associée.

I) Le problème des gonades ectopiques.

Doit-on pratiquer l'exérèse de ces testicules ectopiques ? Il est certain que de toutes façons celle-ci ne doit pas être pratiquée avant la puberté sous peine d'impubérisme.

Par contre, après la puberté :

a) Certains concidèrent cette exérèse comme prudente et nécessaire.

Le motif de cette castration est le danger d'une dégénérescence maligne de la gonade ectopique.

Cette notion est connue dans les ectopies testiculaires.

- Des lésions sexuelles auraient été observées dans le testicule ectopique des testicules féminisants.

- STERN et VAN DERVORT (69) estiment les possibilités de dégénérescence maligne à 20% et conseillent l'exérèse systématique.

- MORRIS (4I) sur ses 8I observations relate 7 dégénérescence malignes (séminomes, çarcomes, carcinome alvéolaire, [illegible]noblastome, tératome).

NETTER (49) sur 30 observations relevées dans la littérature ne trouve que deux séminones et pense que l'étude des des publications ne permet pas de trancher le problème de façon catégorique. L'abstention peut être justifiée au même titre que la castration systématique après la puberté. Sa tendance personnelle est de faire opérer les malades. En marge de cette indication opératoire, en fonction des risques de dégénérescence maligne, certains auteurs conseillent la castration dans un but endocrinien.
Celle-ci en effet augmenterait la féminité. Telle est l'opinion de WEISER (76) BOTTELA, LLUSIS.

Le motif de cette castration est le danger d'une dégénérescence maligne de la gonade ectopique.

b) D'autres ne concidèrent pas ce danger comme réel et ne voient pas l'intérêt de cette castration.

Le Pr. LELONG PETIT et Coll, (33) pensent que ce danger a été très exagéré, ne justifiant pas la castration systématique, d'autant que celle-ci est suivie de troubles ménopausiques .. notre tendance précisent-ils serait plutôt de laisser en place les testicules".

BERTRAND et Coll (I) à l'occasion d'une récente observation regrettent d'avoir pratiqué une castration. La castration bilatérale a rompu un équilible précaire et il en est résulté une dégradation de l'état général et une asthénie inquiètante. L'utilité des testicules est prouvée par les troubles qui suivent leur exérèse".

BECLERE dans la discussion qui a suivi la communication de BERTRAND (I) exprime une opinion semblable.

Dans les cas de testicules féminisants, je suis entièrement d'accord pour la conservation des glandes anormales. Un testicule féminisant peut bien se transformer plus tard en tumeur maligne. Mais le pourcentage de ces transformations est relativement faible. Ces gonades quoique anormales sont utiles pour maintenir l'équilibre hormonale.

Ces citations témoignent de la diversité des opinions. Le risque de déséquilibre hormonal dû à une castration ne semblent constituer en réalité que de faibles arguments pour dé-

fendre une attitude formelle.

Nous avons vu que dans notre observation les gonades ne présentaient aucun signe anatomopathologique de malignité.

La castration qui a été pratiquée n'a donné lieu à aucun déséquilibre important. Le traitement hormonal associé a, au contraire, permis d'améliorer considérablement l'anomalie vaginale.

2) Le problème des anomalies vaginales associées

Nous avons insisté dans le chapitre clinique sur la possibilité d'anomalies vaginales associées au syndrome de testicules féminisants.

Nous avons insisté aussi sur la nécessité d'un bilan complet en vue de déterminer le sexe génétique exacten présence d'une aplasie vaginale.

Dans notre observation il existe un élément de longueur du vagin constituant un handicap à la vie sexuelle de la malade.

Une vaginoplastie avait été proposée antérieurement en Tunisie.

Après castration la dilatation progressive associée au traitement oestrogénique compensateur a permis d'augmenter suffisamment la souplesse et la longueur de la cavité vagina-

le pour permettre une vie sexuelle normale.

Les divers modes de traitement de telles anomalies morphologiques vaginales ont été largement exposées lors du XVIe Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française.

- Plasties intestinales, iléales ou sigmoïdiennes
- Plastie par greffes cutanées
- Simple clivage de la cloison recto-vaginale avec maintien de la dilatation par mandrin
- Dilation progressive de cette cloison sans clivage préalable.

Les indications de ces diverses techiniques doivent être mesurées avec les risques qu'elles entrainent pour la malade et les résultats purement fonctionnels auxquels elles peuvent aboutir.

Les interventions complexes sont de plus en plus abandonnées aujourd'hui étant donné leur gravité par rapport au résultat recherché.

Seules se discutent généralement les plasties par greffes cutanées, le clivage avec mandrin, la simple dilatation.

Dans cette observation l'existence d'une ébauche de cavité vaginale devrait faire opter pour cette dernière méthode en sachant toutefois que la reconstitution de la cavité vaginale ainsi obtenue peut être temporaire.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Le syndrome dit "Testicule Féminisant" est une forme très particulière de pseudo hermaphrodisme androgynoïde.

Une observation est présentée avec ses formes cliniques, génétiques, anatomo-pathologiques, endocrinologiques.

Une étude synthétique des principaux travaux récents concernant cette malformation est tentée et s'est attachée particulièrement :

. aux problèmes diagnostics que peut poser le syndrome de Testicule Féminisant.

. aux problèmes etio-pathogéniques : transmission génétique de la maladie - conception embryogénétique de la malformation.

. aux problèmes thérapeutiques - attitude psychologique à prendre - discussion de la nécessité d'exérèse des gonades anormales. Possibilités thérapeutiques des malformations vaginales associées.

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie
de PARIS
M. J.ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Medecine de PARIS
M. L.BINET

Le Président
de la thèse
M. FUNCK BRENTANO

BIBLIOGRAPHIE

-:-

I - BERTRAND, DELACOTE, DUBREUIL, BLANCHARD

Ovaire masculinisant et testicule feminisant

compte rendu de la soc franç de gyn

N° spécial des journées gyn de Vittel juin I96I p I39

Ibis - BLATTNER

feminisation testiculaire et l'achromatopsie

journal of ped. I960 56 3 p 425

2 - BRICAIRE, TROYER- ROZAT

A propos d'une observation de P,H,M, de type testicule féminisant

Bull de la fed des soc de gyn et d'obst de langue française

I958, 2 , P I30

3 - BRICAIRE

Les états intersexués

Acquisitions médicales récentes I957 Flammarion

4 - BRIGES

Non disjonction as proof of the chromosome theory of hereditey

Genetic I956 , I , p I

5 - BRIDGES

Non disjonction des chromosomes sexuels chez le drosophile

L'expo zoology I9I3 , I5 ,p 587

6 - BURGERMEISTER

Contribution à l'étude d'un type familial d'intersexualité

J, genet, Hum I953, 2, p 5I

7 - CHU, GRUMBACH et Coll

Analyse de caryotype de P.H.M. avec testicule féminisant

J, of clin end et metab I960, 20 ; I2 p I608

8- DANIA, MUSTERA

Deux observations de testicule féminisant

Studii cerc , Endocrin I960, N°2

9 - DANON et SACHS

The sex chromosome in human intersex

Acta genetica I960, 6, p 255

et First Internat ; Cong. of Hum. genetic Copenhague I960

I0 - DELZANT

Contribution à l'étude des dysgénésies gonadiques chez des sujets de phenotype feminin

Thése medecine Paris I960 n° 688 30 observations

II - FORD

Human cytogenetics its present face and future possibility

Am, J Human genetics I960, I2 I04

I2 - FOSS

Brit Med Journal I960 p I907

I3 - GANS

Hernie inguinale glissante chez la fillette

Azchi ; Surg I959 79 n°I p I09

I4 - GARCIA , PERI

Constitution chromosomique des intersexués

Acta gin I960, II, 7, p 38I

I5- GAYRAL, BARRAUD, CARRIE, CANDEBAT

Pseudo-hermaphrodisme mâle à type de testicule féminisant

II cas Etude hormonale, psychologique et génétique.

Ann de Med Psycho mars I960 II8 N°3 p 579

I5 bis - GILBERT-DREFFUS

des dysharmonies sexuelles

Bull, Soc, Roy, Belge, Gyn, obst I959,29,5, p 46I

I6- GRANJON, YANOTTI

Deux soeurs androgynoïdes. Etude clinique et biologique

Presse med. I957, 65 n°94 p 2I80

I7 - GREENBLATT

Changement de sexe dans le pseudo-hermaphrodisme

Am, Jour obst and gyn I955 6 p II65

I8 - GUINET

Lepseudo-hermaphrodisme mâle

Rev. des praticiens I958,8, n°I8 p 2I35

I9- HAROLD, HARDER

Syndrome de testicule féminisant chez un pseudo-hermaphrodisme mâle.

Obst and gynec I958, I2 p 284

20- HAUSSER, KELLER, WENNER

Féminisation testiculaire chez l'adulte

Schweiz, Med, Wschr I957, 87, N°52 p I573

21 - HOFFENBERG, JACKSON

Dysgénésie gonadique. Conceptions modernes

Brit, Med, Jour 1957 5059 p 1573

22 - HOFFENBERG, JACKSON

Dysgénésie gonadique chez les femmes d'apparence normales

Théorie génétique pour expliquer les variations du syndrome

BRit, Med, Jour 1957 5030 p 1281

23 - HUET

Les ectopies de l'ovaire chez l'enfant 53cas

Thèse medecine Paris 1961

24 - JACOB ET Coll

le sexe des chromosomes dans le syndrome de féminisation testiculaire

Lancet L 959 é, 7103, p 591

25- JOST

La fonction endocrine du testicule foetal par la Fonction endocrine du testicule

(MASSON 1957)

26- KESSLER

La féminisation testiculaire

Geburtsh Frauenh 1959, 19, 1 p 31

27 - KESSLER

Un nouveau cas de féminisation testiculaire avec torsion d'hydrosalpinx

Gerburtsh Frauenh 1959 19, nº 6 p 508

27bis - KEYSER

Feminisation testiculaire

Mschr, Kinderh I957, I05, n°8 p 302

28 - KIRCHOFF

Hermaphrodisme masculin apparent avec effeminisation totale

Med, Klin I958, 53, n° 38 p I636

29 - KONIG

Problèmes génétique, endocrinologique et psychosexuels dans la féminisation testiculaire.

Geburtsh, Frauenh I960 n° 2 p I66

30 - KREPLER

Le testicule féminisant (I cas)

N. Osterr. Z. Kuderheilk I959, 4; p 2I5

3I - LAFOURCADE

Le déterminisme génétique du sexe

Revue du praticien I mars I96I p 649

32 - LEJEUN, TURPIN, GAUTIER

Analyse caryotypique de trois P.H.M.

Cr, Acad, Sc, Paris I960, 250, p 6I8

33 - LELONG, PETIT, CANLORBE et Coll

Les anomalies de détermination sexuelle

Sem. Hop. (Pédiatrie) I959 3539 p 58I

34- LENZ

Quelques remarques au sujet des travaux de TAILLARD et PRADER

Etude génétique du syndrome féminisant testiculaire totale et partielle

Jour. géné. hum I959, 8; n°3 p I99

35 - LEPRAT
Le pseudo hermaphrodismes masculin
Rev du pra I96I , 7 , p 697
36 - LUBS ,VILAR ,BERGENSTAL
Familial male pseudohermaphrodisme with labial testis and partial feminisation : endocrines studies and genetics aspects
Jour of clin Endoc and Meta I959 I9 p IIIO
37 - MARTINEZ , MONTES
Sur un cas de feminisation testiculaire
Bull Soc Obst Gyne Buenes aires I957 5I9 p5I6 ,528
38 - MAY
Plastic er recoust Surgers I955 I9 p 20I
39 - MONTES , BAGNATI
Syndrome de feminisation testiculaire
Aspects endocriniens et anatomo-clinique
Prensa medi argent I959 , 46 nº 7 p 394
40 - MORGAN
Exceptionnal sex-ratio in certain mutant Stocks with attached X'S . Contribution to the genetic of Drosophila Similans a drosophila melanogaster
Carngie Inst Washington I929
4I - MORRIS
Le syndrome de testicule feminisant chez un P.H.M
Am Jour Obst , and Gyne I953 , 65 , 6 p II92
42 - NEIMANN ,PERSON , LESURE ,PIERSON
Testicule feminisant
Bull Fed Soc Gyn OBSt I959 ,II , 4 , p 387
43 - NETTER ,LUMBROSO , BELLAISCH ,MANTEZ
Etudes biologique et histologique de deux nouveaux cas de P.H.M
Soc d'Endocrin 7-XI-57
44 - NETTER Le testicule feminisant
Lille medicale I958 , 3, p 275

45 - NETTER , MUSSET , LAMBERT
le testicule feminisant
La clinique I957 , 5I3 , p 43I
46 - NETTER , LAMBERT , LUMBROSO
Bull Soc Med Paris I958 74 p 246
47 - NETTER , LAMBERT , LUMBROSO , BELLAISCH
Un nouveau cas de testicule feminisant
C.R de Soc Franç Gyn I957 nº4 p I50
48 - NETTER,LAMBERT ,YANEVA
Un cas de P.H.M. androgyhoïde
C.R de Soc Franç Gyn I956 nº7 p 375
49 - NETTER ,LUMBROSO , YANEVA , BELLAISCH
Le testicule feminisant
Annales d'Endocrino I958 , I9 , nº5 p 994
50 - OLES
Contribution clinique au problème de pseudohermaphrodisme mâle avec feminisation testiculaire
Zbe Gyn I958 , 48 , I877
5I - ORTEGA , NUNEZ et colla
P.H.M héréditaire
Rev Clin ESpan I960 ,6 , p 386
52 - OVERZIER
Les aspects les plus importants de l'interseualités
Acta M tenerife I958 I0 , 2 p 75
53 - PERKINS
Hereditary agenitalism
Am J Surg I933 2I p I04
54 - PETTERSON , BONNIER
Inherited sex mosaïc in man
Herediter I937 , 23 , 49
55 - PHILIPP , STAEMALER , STANGE
P.H.M avec feminisation complète 3 cas
DUtsch M W schr 80 , I355, 47 , pI72I

56 - W.P.PLATEN
Un cas de P.H.M
Nederl TIjd Verlsk Gyneco I959 , 59, 23 , p 2I6
57 - POITEAU , BENOIT, GRIMMONPEREZ
A propos d'un nouveau cas de testicule feminisant
C.R de Soc Franç Gyn I960 nº3 ,p I67
58 - PUCK , ROBINSIN et colla
Familial primery amenorrhea due to T.F
Proc SOc Exp Biol Med I960 ,I03 , I , p I92
59 - RAYNAUD , FRILLEY
Developpement des canaux de Muller chez dos foetus mâles des souris dont les testicules ont été irradiés par rayons X
Ann d'Endoc I950 ; II ,p32
60 - REFOZO , MEMBRIVEZ , ROCCA, PINTO , LUCHETTI
Le syndrome d'intersexualité avec le T.F
Prensa Argentina I958 , 45 , 6 ,p 66I
6I - ROBERT
Disscussion au sujet de (4)
62 - ROYER
Physio-pathologie des intersexualités somatiques
Rev de Prat I96I ,II ,7 ,p 667
63 - SCHAUMKELL , STANGE
Recherches biologique , cliniques constitutionnelles et histologiques dans le P.H.M interne avec feminisation totale
Zbe , Gyn I956 , 37 , p I449
64 - SCHREINER
Une forme héréditaire de P.H.M
Gebultch Frauenh I959 ? I2 ,pp IIIO
65 -SEGAL et NELSON
Devloppmental aspects of human hermaphrodism
J ,Cli , Endocrin , Metab I957 ,I7, p 676
66 - SEYMOUR et colla
Feminisation testiculaire
Amr J Obst and Gyn I962 , 83 , 3 ,p 382

67 SPIELMAN etMOLYLLOFF
N.Y .J .Med I955 , 55 , p 2I62

68 - SPURNY et ULM
Feminisation testiculaire dans une fraterie
Wien ,Med , Wschr I958 I08 , '" , p 886

69 - STERN et VANDERVORT
Testicular feminisation in a male P.H.M
New England J , Med I956 , 254 , p 787

70 - STEWART
Thz lancet I959 ,nº7I03 p 592

7I -STEWART
Facteurs génétiques dans les intersexualités
Proc Roy Soc Med I959 52 , 4 p 8I7

72 -SWYER
Bret , Med ; J I955 , 494I , 709

73 - TAILLARD et PRADER
Etudes génétiques des syndrimes des feminisations totales et partielles
J . Genet . Hum , I957 , 6 ,p I3

74 -TURPIN , LEJEUN , GAUTIER
Les anomalies congénitales par aberration chromosomiques
Ist Intrna conf on congénial Malformal
Londres I8-22 Juillet I960

75 - WACHSTEIN , SCORZA
Am .J. Clin.Patho I95I ,2I ,p I0

76 - WEISER
Le P.H.M avec feminisation testiculaire
Mediz , klin , I96I , 56 , nº4 ,p I37

77 - WILKINS
Maladies endocriniennes chez l'enfant et l'adolescent
Thomas Publi S pringfield I957

78 - WITSCHI , MENGERT
J? Clin , Endoc , Metab I942 , . 2 p 279

79 - WITSHI ,NELSON , SEGAL
Genetics developpmental and hormonal aspects of gonadal dysgeneniens and ses inversion in man
J. cli , Metab I957 I7 p 737

80 - ZUSPAN
Syndrome de feminisation testiculaire chez une P.HM
Am .J. Obs. and . Gyn I960 , 80 , 3 ;p 454